

膵癌における血管新生過程の解析と血管新生を標的とした遺伝子治療の効果

著者	DUDA GABRIEL DAN
号	1787
発行年	2001
URL	http://hdl.handle.net/10097/22173

氏 名（本籍）	デューダ DUDA	ガブリエル GABRIEL	ダン DAN
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）		
学 位 記 番 号	医 博 第 1 7 8 7 号		
学位授与年月日	平 成 13 年 3 月 26 日		
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）外科学系専攻		
学 位 論 文 題 目	Analysis of Pancreatic Adenocarcinoma- Related Angiogenesis and Evaluation of the Effectiveness of Antiangiogenesis Gene Ther- apy （膵癌における血管新生過程の解析と血管新生を 標的とした遺伝子治療の効果）		
	（主 査）		
論 文 審 査 委 員	教授 松 野 正 紀	教授 下瀬川	徹
	教授 佐 藤 靖 史		

論文内容要旨

目 的

膵管癌、いわゆる膵癌は悪性度が高いため、手術、放射線療法または化学療法には限界があり新しい治療法の開発が必要である。本研究の目的は、膵臓の腫瘍進展と転移に伴う血管新生のプロセスを解析することであり、腫瘍に対する抗血管新生を含んだ遺伝子療法の効果を評価することである。

方 法

in vitro での膵癌細胞の増殖を評価するとともに、分子生物学的手技を用いて血管新生に関わる因子を評価した。また、NK-depleted SCID マウス皮下でのヒト腫瘍細胞の成長、血管新生の分析を生体内顕微鏡システム、免疫組織化学を用いて行った。

結 果

膵癌細胞の成長は腫瘍血管新生に依存していることが判明した。またこれらは IL-12 または BAI1 のような抗血管新生物質で抑制されたが、その過程には、それぞれ INF-6、IP-10 および MMP-1 が関与していた。

結 論

本研究により、膵癌の成長が血管新生に依存し、IL-12 または BAI1 遺伝子を含んでいる 2 つの遺伝子療法システムにより抗腫瘍効果が得られることが判明した。

以上より血管新生を標的とした遺伝子療法が膵癌治療に応用可能であることが示唆された。今後より有効な抗血管新生作用を有する生体分子の発見により新しい治療方法が確立される可能性がある。

審 査 結 果 の 要 旨

膵臓癌は予後不良の難治性消化器系悪性腫瘍であり、外科手術を中心に据えた集学的治療にも関わらず、未だ予後不良である。近年、Folkman らにより腫瘍血管新生を標的にした Tumor Dormancy Therapy が提唱され、新たな癌治療法として注目を浴びている。本研究は膵癌に対する腫瘍血管新生を標的とした遺伝子治療法の可能性につき検討を行っている。

まず、抗腫瘍免疫応答の中心を司るとされている IL-12 の血管新生抑制作用について解析している。IL-12 遺伝子を線維芽細胞に組み込み、IL-12 を恒常的に産生する Delivery System を作製した。また、血管新生過程及び腫瘍増殖を経時的に評価できる生体顕微鏡システムとマウス透明窓モデルを実験に用いた。この実験系により、膵癌に対して IL-12 には強力な血管新生抑制作用のみならず既存の血管をも破壊する作用が存在することを明らかにした。そのメカニズムとして、VEGF, FGF などの血管新生因子の発現抑制とともに、IFN, IP-10 などの抗血管新生抑制物質の産生誘導が関与していることを解明した。

さらに、癌抑制遺伝子 P53 により発現誘導される Brain-Specific Angiogenesis Inhibitor 1 (BAI1) の血管新生抑制作用を同様なモデルを用いて証明した。すなわちアデノウイルスベクターにより BAI1 を導入した膵癌細胞では、腫瘍血管新生と腫瘍増殖が顕著に抑制された。膵癌切除症例の組織を用いて調べたところ、正常膵には BAI1 の発現が認められるのに対し、膵癌組織ではいずれも BAI1 の発現が認められなかった。また、P53 遺伝子導入により、膵癌細胞にも BAI1 が誘導されることが確認されている。

以上より、IL-12 や BAI1 を用いた血管新生を標的にした膵癌に対する遺伝子治療の可能性が証明された。本研究では、さらにそのメカニズムなどについても研究され、独創的であり、優れて学位に値するものである。